

BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZM

Doç. Dr. T. Nur Yiğenoğlu

Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi

Tanım

Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm (BPDHN), plazmasitoid dendritik hücrelerin öncüllerinin agresif proliferasyonu ile karakterize, Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 kişi başına 0.04 vaka insidansı ile hematolojik malignitelerin yalnızca %0.44'ünü temsil eden nadir bir miyeloid malignitedir.

Daha önce blastik doğal öldürücü hücreli lenfoma veya granüler CD4+/CD56+ hematodermik neoplazm olarak bilinen BPDHN, plazmasitoid dendritik hücre kökenine dair gelişen bilgilerle 2008 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasında yeniden adlandırılmıştır. 2022 yılında DSÖ 5. Edisyonunda BPDHN sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir. Bu sınıflamaya göre plazmasitoid dendritik hücreli neoplazmlar; miyeloid neoplazmla ilişkili matür plazmasitoid dendritik hücre proliferasyonu (MPDHP) ve BPDHN olarak ikiye ayrılır.

Miyeloid neoplazmla ilişkili matür plazmasitoid dendritik hücre proliferasyonu (MPDHP), bir miyeloid neoplazm ile ilişkili düşük dereceli morfolojiye sahip plazmasitoid dendritik hücrelerin klonal proliferasyonudur. Klonal MPDHP hücreleri, aktive edici RAS yolu mutasyonlarını barındıran kronik miyelomonositik lösemi (KMML) hastalarının kemik iliğinde birikir. Akut miyeloid lösemi (AML) hastaları, CD34+ blastları ile aynı mutasyonları paylaşan ve sıklıkla RUNX1 mutasyonları ile bağlantılı olarak ortaya çıkan klonal olarak genişletilmiş plazmasitoid dendritik hücrelere (PDH-AML) sahip olabilir. Miyelodisplastik neoplazi (MDS) veya MDS/Miyeloproliferatif neoplazi ve AML ile bağlantılı olarak MPDHP'ye yol açan patogenetik mekanizmaların aynı olup olmadığı bilinmemektedir.

Tablo 1. DSÖ 2022 5. Edisyon dentritik hücre ve histiyositik neoplaziler sınıflaması

Plazmasitoid Dendritik Hücre Neoplazmi
☐ Miyeloid neoplazi ile ilişkili matur plazmasitoid dentritik hücre proliferasyonu
☐ Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm

- **BPDHN, patolojik olarak, plazmasitoid dendritik hücre öncüllerinin agresif proliferasyonu ile karakterizedir.**

Epidemiyoloji

Sürekli değişen terminoloji ve 2008 DSÖ sınıflandırma sisteminden önce kesin tanımlayıcı kriterlerin bulunmaması nedeniyle BPDHN'nin kesin insidansını tahmin etmek zordur. BPDHN, birincil kutanöz cilt lenfomalarının %0,7'sini temsil eder. Bununla birlikte, kutanöz lenfoma kayıtları, BPDHN'nin gerçek insidansını olduğundan daha düşük göstermektedir çünkü hastaların küçük ama önemli bir oranı cilt lezyonları olmadan başvurur.

BPDHN tüm ırklarda ve tüm coğrafi konumlarda görülür; ancak, insidansın etnik kökene veya coğrafyaya göre değişip değişmediğine dair çok az veri vardır.

BPDHN tüm yaş gruplarında tanımlanmıştır ancak en yaygın olarak yetişkinlerde görülür; hastaların çoğunluğu yaşlı yetişkinlerdir ve tanı anındaki medyan yaş 66'dır. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla (yaklaşık 2,5:1 erkek/kadın oranı) görülür.

- **BPDHN hastalarında tanı anındaki medyan yaş 66'dır.**

Etiyoloji

BPDHN gelişimine zemin hazırlayan bilinen hiçbir çevresel veya kalıtsal genetik faktör yoktur. BPDHN, izole bir hastalık olarak veya diğer hematolojik neoplazmalar bağlamında ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde MDS, kronik miyeloid lösemi (KML), KMML ve AML dahil olmak üzere önceden hematolojik malignite öyküsü vardır. BPDHN ile diğer miyeloid maligniteler arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır.

- **BPDHN, izole bir hastalık olarak veya diğer hematolojik neoplazmalar bağlamında ortaya çıkabilir.**
- **Hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde MDS, KML, KMML ve AML dahil olmak üzere önceden hematolojik malignite öyküsü vardır.**

Patogenez

BPDHN, KMML ve RUNX1 mutasyonu olan AML dahil olmak üzere miyeloid lösemilerle bağlantılı olarak görülebilen matür CD56-negatif plazmasitoid dendritik hücrelerin proliferasyonlarından ayırt edilmelidir. BPDHN, miyeloid türevli, dinlenme halindeki plazmasitoid dendritik hücrelerin (tip 2 dendritik hücreler) öncüllerinden kaynaklanır. Klasik dendritik hücrelerden farklı olarak, plazmasitoid dendritik hücreler, virüslere veya virüs türevli nükleik asitlere yanıt olarak bol miktarda tip I interferon (IFN- α/β) üretme yeteneğine sahiptir.

Viral maruziyetin patogenezde rol oynayabileceği biyolojik olarak makul olsa da, bugüne kadar BPDHN ile Epstein-Barr virüsü de dahil olmak üzere viral bir patojen arasında herhangi bir ilişki bildirilmemiştir. E-box transkripsiyon faktörü TCF4'ten gelen sinyal, BPDHN için onkojenik programı sürdürmek için kritik öneme sahiptir. Diğer çalışmalar, BCL2 ekspresyonuna bağımlılık göstermiştir, bu da BCL2 inhibitörü venetoklaksa duyarlılığı açıklar. Diğer genetik bulgular spesifik değildir ve BPDHN'nin patogenezine ilişkin önemli bilgiler sağlamaz.

Genetik özellikler

BPDHN vakalarının çoğunda genetik anormallikler vardır ancak tipik veya tanısal olan tek bir sitogenetik değişiklik yoktur. Hastaların %50 ila 66'sında anormal karyotip bildirilmiştir. Bazı kromozomlar daha çok hedeflenir. Bunlar 5q, 12p, 13q, 6q, 15q ve 9'dur. Moleküler sitogenetik çalışmalar, 5q31'de NR3C1 lokusunun monoalelik delesyonu hastaların %28'inde tekrarlayan bir anormallik olarak tanımlamıştır ve bu bulgu, kötü bir klinik sonuç ile ilişkilidir. 9p21.3'te CDKN2A/CDKN2B sıklıkla kaybolur; bialelik olduğunda, bu delesyon kötü bir sonuçla ilişkilidir. Sıklıkla delesyona uğrayan diğer bölgeler arasında 13q13.1-q14.3 (RB1), 12p13.2-p13.1 (CDKN1B), 13q11-q12 (LATS2) ve 7p12.2 (IKZF1) bulunur. Ek olarak, gen ekspresyon çalışmaları genomik amplifikasyondan bağımsız olarak FLT3, HES6 ve RUNX2'nin aşırı ekspresyonunu tanımlamıştır. Daha yakın zamanlarda, analiz edilen vakaların

%53'ünde ve %38'inde sırasıyla TET2 ve TP53'teki mutasyonlar görülür. Ayrıca şu genlerde tekrarlayan mutasyonlar tanımlanmıştır: ASXL1, IDH1, IDH2, IKZF1, IKZF2, IKZF3, NPM1, NRAS, TET1, TET2, TP53, U2AF1 ve ZEB2.

- **BPDHN hastalarının %50 ila 66'sında anormal karyotip bildirilmiştir.**

İmmünoloji

BPDHN'nin immünofenotipi, immünohistokimya veya akım sitometrisi kullanılarak doğrulanabilir. Tümör hücreleri CD4 ve CD56'yı eksprese eder. Ek olarak, normal ve malign plazmasitoid dendritik hücrelerde ekspresyon için birkaç plazmasitoid dendritik hücre ile ilişkili belirteç değerlendirilmiştir. BPDHN'nin kesin tanısını koymak için bu antijenlerden birinin veya daha fazlasının ekspresyonunun gösterilmesi gerekir. Bu belirteçler arasında CD123 (interlökin-3 alfa zinciri), BDCA-2/CD303 (kan dendritik hücre antijeni-2), TCF4, TCL1 ve SPIB bulunur.

Terminal deoksिनükleotidil transferaz (TdT) ekspresyonu, vakaların %40'ına kadar gözlenir. Mevcut olduğunda, TdT ekspresyonu değişkendir ve tümördeki hücrelerin %10 ila 80'inde görülebilir. CD68 ekspresyonu vakaların %50'sine kadar görülebilir. Bununla birlikte, CD68 ekspresyonu zayıf olabilir ve Golgi bölgesinde nokta benzeri bir pozitiflik ile temsil edilebilir. CD7 (bir T hücre antijeni) ve CD33 de nispeten sık olarak eksprese edilir. Bununla birlikte, CD19, CD20, CD79a (B hücre antijenleri) ve CD3 veya CD5'in (T hücre antijenleri) ekspresyonu genellikle gözlenmez. Benzer şekilde miyeloperoksidaz, CD117, lizozim, CD13 ve CD16 eksprese edilmez. CD34 ekspresyonu da mevcut değildir ve BPDHN'de Epstein-Barr virüsü kodlu RNA (EBER) saptanmamıştır. CD56'yı eksprese etmeyen nadir vakalar bildirilmiştir ve tümör hücreleri CD4, CD123 ve TCL1'i eksprese ederse BPDHN tanısı konulabilir. Ek olarak, B, T veya miyeloid antijenlerin anormal ekspresyonuna sahip atipik vakalar da tarif edilmiştir.

Tablo 2. Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazmın immunfenotipik tanısal kriterleri

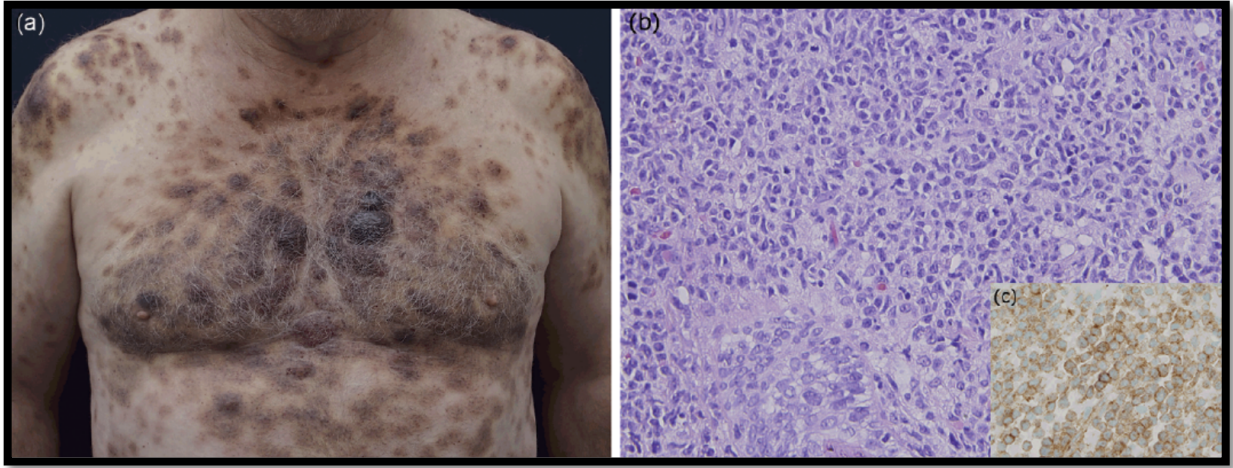
Pozitif Olması Beklenen Ekspresyonlar
CD123*
TCF4*
TCL1*
CD303*
CD304*
CD4
CD56
Negatif Olması Beklenen Ekspresyonlar
CD3
CD14
CD19
CD34
Lizozim
Miyeloperoksidaz
İmmunfenotipik tanısal kriterler
CD123 ekspresyonu ve CD4 ve/veya CD56'ya ilave olarak bir tane diğer PDH belirtici
Veya
Tüm negatif çıkması beklenen belirteçlerin yokluğu ve herhangi 3 PDH belirtecini ekspresyonu

*PDH belirtici; PDH, plazmasitoid dendritik hücre

Morfoloji

i.Deri biyopsisi

İlgili alanların deri biyopsileri, epidermisi koruyan ancak deri altı yağa kadar uzanabilen orta büyüklükteki hücrelerin yayılmasını gösterir. İnfiltrat içinde koagulatif nekroz, anjiyoinvazyon veya enflamatuar hücreler yoktur. Subkutis infiltrate olduğunda, adipositlerin "kenarlanması" görülebilir. Tümör hücreleri genellikle monomorfik, az farklılaşmış, ince kromatinli ve 2 ila 3 nükleollü orta büyüklükte blastlardır. Çekirdekler en yaygın olarak yuvarlak veya ovaldir, ancak düzensiz (çentikli, katlanmış, iki loblu) olabilir. Giemsa ile boyanmış preparatlarda hücreler tipik olarak yetersiz mavi-gri, agranüler sitoplazmaya sahiptir. Mitotik aktivite genellikle seyrekdir. Tümör hücreleri hücre zarı boyunca mikrovakuoller ("inci kolye" görünümü) ve psödotopod benzeri uzantılar gösterebilir.



Şekil 1.(a) Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazmın gövde ve kollarda çürük benzeri şişkinlikler. (b) Orta ila büyük boyutlu yuvarlak ila oval blast benzeri hücreler tarafından yaygın dermal infiltrat. Hematoksilen ve eozin (HE) $\times 200$ (c) Atipik hücreler, CD123 antijeni için pozitif. CD123 $\times 400$. (Şekil, GARCÍA-COLMENERO L, et al. *Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Associated with Dystrophic Xanthomatosis after Chemotherapy*. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 293–294'den alınmıştır.)

ii. Lenf nodları

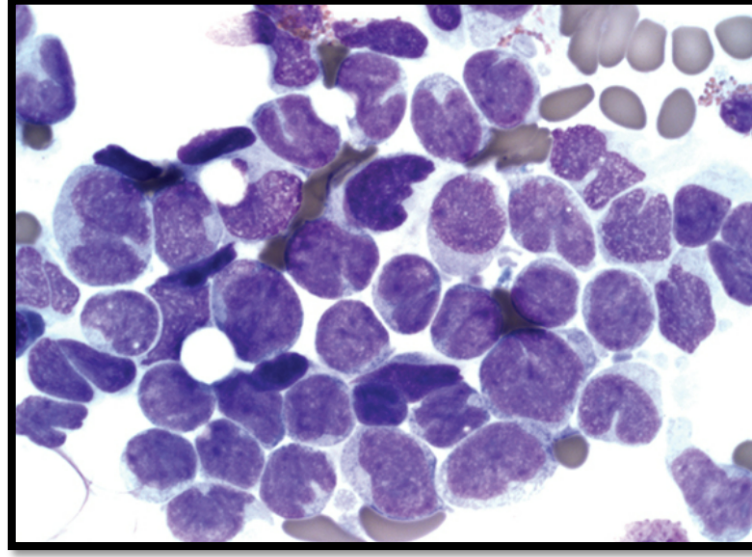
Lenf nodu tutulumu genellikle deride görülenlere benzeyen monomorfik hücrelerin infiltrasyonu ile lösemik bir patern gösterir. İlk tutulum interfoliküler alanlarla sınırlı olabilirken, sonunda tutulum yaygın hale gelir. Koagülatif nekroz ve anjiyoinvazyon yoktur.

iii. Periferik kan

Periferik kandaki en yaygın bulgular trombositopeni (%78), anemi (%65) ve nötropenidir (%34). Dolaşımdaki malign hücreler, morfolojik inceleme veya periferik kanın akım sitometrisi ile tespit edilebilir. Morfolojik olarak, deride görülenlere benzeyen monomorfik, az diferansiye, orta büyüklükte blastlardır. Olguların yaklaşık %60'ının periferik kanında malign hücreler saptanabilirken, dolaşımdaki malign hücrelerin sayısı son derece değişkendir.

iv. Kemik iliği

Kemik iliği tutulumu hastaların %80'den fazlasında mevcuttur ve yaygın tutulum siktir. Ancak periferik kanda olduğu gibi kemik iliğinde de malign hücrelerin sayısı değişiklik gösterir ve bu hücrelerin tespiti için özel çalışmalar gerekebilir. Tümör hücreleri, hücre zarı boyunca mikrovakuoller ("inci kolye" görünümü) ve psödopod benzeri uzantılar gösterebilir.



Şekil 2. Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm kemik iliği örneği (*Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Flow Cytometry, Immunohistochemistry, and Molecular Genetics for Hematologic Neoplasms, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012. Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins kaynağından alınmıştır.*)

Klinik

BPDHN'li çoğu hasta, kemik iliği tutulumu ve lösemik yayılımı olan veya olmayan kutanöz lezyonlarla başvurur. Vakaların küçük bir kısmı cilt tutulumu olmaksızın lösemi ile başvurur. Deri lezyonları kahverengi ile menekşe rengi morluk benzeri lezyonlar, plaklar veya tümörler olabilir ve soliter veya yaygın olabilir. Hastaların önemli bir çoğunluğunda sitopeniler, lenfadenopati ve/veya splenomegali mevcuttur. Karaciğer tutulumu bildirilmiştir ve yaygın kemik iliği tutulumu olan hastalarda daha sık görünmektedir. Tonsiller, paranazal boşluklar, akciğerler, gözler, santral sinir sistemi (SSS) ve paravertebral tutulum da bildirilmiştir.

- **SSS tutulumu seyrek değildir. Tanı anında nörolojik semptomlarla başvuran hastaların yaklaşık %10'unda SSS tutulumu doğrulanmıştır ve hem tanı sırasında hem de nükste SSS tutulum oranları birkaç ek çalışmada %9-26 aralığında bulunmuştur.**

Deri tutulumu ile başvuran 90 hastadan oluşan retrospektif bir seri, klinik tablonun bir veya iki deri nodülü veya tümörden yaygın deri yayılımına kadar değiştiğini bildirmiştir. Çoğu hasta, üç kutanöz tutulum tipinden birine sahip olarak sınıflandırılabilir:

- Kahverengi veya mor nodüler lezyonlar (%73)
- "Çürük benzeri" kahverengiden menekşe rengine infiltre yamalar (%12)
- Yaygın ve karışık lezyonlar (%14)

Hastaların yaklaşık yarısı başlangıçta bir veya iki nodülden oluşan lokalize nodüler hastalık ile başvururken, %27'sinde bir veya iki alanı etkileyen çok sayıda nodül vardı. Lokalize tutulumun en yaygın alanları yüz veya kafa derisi (%20), alt ekstremité (%11), gövde (%9) ve üst ekstremité (%7) idi. Beş hastada mukozal tutulum görüldü. Daha ileri değerlendirme, vakaların %61'inde kemik iliği, lenf düğümleri veya kan tutulumunu ortaya çıkardı. SSS tutulumu hastaların %11'inde gösterildi. Yaklaşık üçte birinde deri dışında hastalık bulgusu yoktu.

Olgu sunumları ayrıca kutanöz hastalık olmaksızın lösemik bir tabloyla başvuran hastaları da tanımlamıştır. Bu tür hastalar, lökositöz, anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali ve lenfadenopati ile birlikte veya lökositöz olmaksızın anormal dolaşımdaki "lenfoid/monositoid" hücrelerle kendini gösterir.

- **Tipik BPDHN vakalarının en sık görülen klinik prezentasyonu, asemptomatik soliter veya çoklu deri lezyonlarıdır.**
- **Periferik kan ve kemik iliği tutulumu başlangıçta minimal olabilir, ancak hastalık ilerledikçe kan ve kemik iliği tutulumu görülür.**

Tanı

BPDHN tanısından genellikle kahverengi ile menekşe rengi morluk benzeri lezyonlar, plaklar veya tümörler ile başvuran hastalarda şüphelenilir. Rutin histoloji ve immünofenotip ile cilt biyopsisi, klinisyene tanı koymada yardımcı olacak en önemli laboratuvar aracıdır. Bununla birlikte, cilt lezyonlarının olmaması tanıyı dışlamaz çünkü vakaların küçük bir kısmı cilt tutulumu olmaksızın lösemi ile başvurur. Bu nedenle, ambiguous immünofenotip ile zayıf diferansiye lösemi ile başvuran bir hastada BPDHN tanısından şüphelenilmelidir. Her iki durumda da, BPDHN tanısı, çok renkli akım sitometrisi veya immünohistokimya ile uygun immünofenotipik çalışmaların yanı sıra ilgili dokunun biyopsisini ve morfolojik değerlendirmesini gerektirir.

- **AML gibi diğer hematolojik malignitelerin örtüşen morfolojik, immünofenotipik ve klinik özellikleri nedeniyle BPDHN tanısı zor olabilir.**
- **Bu, özellikle BPDHN'nin izole kutanöz lezyonlar olarak ortaya çıktığı durumlarda doğrudur, çünkü kutanöz lezyonlardan alınan biyopsi numuneleri akım sitometrik analiz için yeterli hücre vermeyebilir.**

BPDHN tanısı için değerlendirmede kapsamlı bir tıbbi öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmelerinin ardından periferik kan yayması, kemik iliği aspirasyonu ve lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır. Bu tetkikler, dendritik hücre morfolojisi değerlendirmesi, immünohistokimya, akım sitometrisi, sitogenetik analiz (karyotipleme ve/veya FISH dahil) ve moleküler analizleri içerir.

- **CD3,CD14,CD19,CD34,lizozim, miyeloperoksidazın hepsi negatif iken CD123, TCF4,TCL1, CD303,CD304'ten en az üçünün varlığı BPDHN tanısını koydurur. Benzer şekilde CD123 ekspresyonu ve CD4 ve/veya CD56'ya ilave olarak CD123, TCF4,TCL1, CD303,CD304'ten en az birinin varlığı BPDHN tanısını koydurur.**

BPDHN, plazmasitoid dendritik hücrelerin morfolojik olarak olgun ve CD56-negatif olduğu olgun plazmasitoid dendritik hücre proliferasyonundan ayırt edilmelidir. Ayrıca: ASXL1, IDH1, IDH2, IKZF1, IKZF2, IKZF3, NPM1, NRAS, TET1, TET2, TP53, U2AF1 ve ZEB2 genlerinde tekrarlayan mutasyonlar tanımlanmıştır.

- **BPDHN, Kikuchi hastalığı gibi bazı reaktif durumlar ve KMML gibi miyeloid maligniteler ile birlikte görülen olgun plazmasitoid dendritik hücre birikimleri CD56 negatiftir ve BPDHN olarak teşhis edilmemelidir.**

- **TCF4/CD123 birlikte ekspresyonunun, BPDHN için hassas ve spesifik bir tanı belirteci olduğu da bulunmuştur.**

Ekstramedüller hastalık ve/veya lenfadenopatiden şüpheleniliyorsa PET/BT taraması önerilir.

SSS hastalığını ekarte etmek için lomber ponksiyon yapılmalıdır ve klinik olarak endike ise, lomber ponksiyon ile birlikte intratekal profilaksisi ile de yapılmalıdır.

BPDHN'li hastaların neredeyse %80'i deri lezyonları ile başvurur. Kutanöz prezentasyon ile gelenlerde tanı için ilgili bölgeden biyopsi alınması gerekir. Morfolojik incelemeye ek olarak değerlendirme, bir antikor paneli tarafından BPDHN ile ilişkili antijenlerin ekspresyonunun bir değerlendirmesini içermelidir. BPDHN'yi yanlış sınıflandırmaktan kaçınmak için, CD4'ü eksprese eden ve CD11c, MPO, sitoplazmik CD3 ve sitoplazmik CD79a'yı eksprese etmeyen tümörler, CD56 ekspresyonundan bağımsız olarak CD123 ekspresyonu için değerlendirilmelidir. Bu tür tümörlerde, CD123 artı BDCA2 veya TCL1 ekspresyonu, BPDHN tanısını düşündürür. BDCA4 ekspresyonu tamamen spesifik olmasa da, diğer belirteçlerle birlikte BPDHN tanısını koymada yardımcı olur.

Tablo 3. BPDHN Hastaları için Tanısal Yaklaşım

BPDHN Hastaları için Tanısal Yaklaşım
☐ Öykü ve fizik muayene
●Laboratuvar çalışmaları arasında tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve elektrolitler, laktat dehidrojenaz (LDH), hepatit B, HIV ve ürik asit yer alır. HHT için aday olan daha genç hastalarda insan lökosit antijeni (HLA) tiplmesi yapılmalıdır.
●Periferik yayma morfolojik olarak incelenir ve akım sitometrisi değerlendirilir.
●Trepin biyopsisi ile tek taraflı kemik iliği aspirasyonu tüm hastalara önerilir. Bu numune patolojik inceleme, immünohistokimya, sitokimya ve metafaz sitogenetiği için gönderilmelidir.
●Göğüs, karın ve pelvisin kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılmalıdır.
●Nörolojik belirti veya semptomları olan hastalarda meningeal hastalık veya SSS kanaması olup olmadığını değerlendirmek için görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. BOS tutulumunun yüksek insidansı nedeniyle tüm hastalara lomber ponksiyon uygulanır. BOS, hem sitoloji (boyalı sitospin lamalarının incelenmesi) hem de akım sitometrisi için gönderilmelidir.
●Antrasiklin kullanılıyorsa kardiyak ejeksiyon fraksiyonu (örn. ekokardiyogram veya MUGA) çalışması yapılmalıdır.
●Çocuk doğurma potansiyeli olan erkekler ve kadınlar, tedavinin doğurganlıkları üzerindeki potansiyel etkisi ve doğurganlığı koruma önlemleri seçenekleri hakkında danışmanlık almalıdır. Acil tedavi ihtiyacı göz önüne alındığında, kadınlar için seçenekler sınırlıdır, ancak erkekler genellikle sperm bankacılığına katılabilir.

HHT, hematopoetik hücre transplantasyonu; SSS, santral sinir sistemi

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanı, deri belirtileri olan diğer maligniteleri içerir, örneğin:

- CD56+ AML – Hem CD56+ AML hem de BPDHN, cilt lezyonları ve dolaşımdaki blastlarla kendini gösterebilir ve bazı BPDHN vakaları, AML'de ortak olan miyeloid antijen CD33'ü eksprese eder. Bununla birlikte, BPDHN'den farklı olarak çoğu AML vakası, miyeloperoksidaz için pozitiflik gösterir ve CD13, CD15 ve CD117 gibi diğer miyeloid antijenleri eksprese eder.
- RUNX1 mutasyonu olan AML – Plazmasitoid dendritik hücrelerin önemli birikimlerini gösterebilir. Bununla birlikte, plazmasitoid dendritik hücreler, kemik iliği biyopsisinde belirgin bir interstisyel dağılım gösterir. Akım sitometrisi ile plazmasitoid dendritik hücreler, miyeloid lösemik blastlarla olgunlaşma sürekliliği gösterir.
- Nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfoma – Hem nazal tipte ektranodal NK/T hücreli lenfoma hem de BPDHN, CD56 ve CD4'ü eksprese eden kutanöz lezyonlar olarak ortaya çıkabilir. BPDHN'den farklı olarak, nazal tip ektranodal NK/T hücreli lenfomanın histolojisi, damar duvarlarını invaze eden, damar duvarlarında fibrinoid nekroz ve çevre dokularda koagülatif nekroz üreten polimorf bir lenfoid infiltrat ile karakterize edilir. BPDHN'den farklı olarak NK/T hücreli lenfomalar, Epstein-Barr virüsü kodlu RNA (EBER) için in situ hibridizasyon ile gösterilebilen Epstein-Barr virüsü ile ilişkilidir.
- Subkütan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma (SPTCL) – SPTCL'li hastalar tipik olarak bir veya daha fazla genellikle ağrısız subkutan nodüller veya kötü sınırlı sertleşmiş plaklar ile başvurur. BPDHN, immünofenotip ve moleküler çalışmalara dayalı olarak SPTCL'den ayırt edilebilir. SPTCL'den farklı olarak, T hücresi reseptör genleri genellikle germ hattıdır ve tümör hücreleri CD56'yı eksprese eder ancak sitotoksik molekülleri (TIA-1, granzim B ve/veya perforin) eksprese etmez.
- Kutanöz T hücreli lenfoma – BPDHN gibi, kutanöz T hücreli lenfoma, CD4 ve kutanöz lenfosit ilişkili antijeni (CLA) eksprese edebilir. Bununla birlikte, BPDHN'den farklı olarak kutanöz T hücreli lenfomalar CD56, CD123 ve BDCA2'yi eksprese etmez.

Prognoz

BPDHN'nin optimal yönetimi iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, tedavi önerileri yaşa göre sınıflandırılır, çünkü sonuçlar genellikle çocuklarda yetişkinlerden daha olumludur. Örnek olarak, 356 hasta (283 yetişkin ve 74 çocuk) üzerinde yapılan bir araştırma, pediatrik hastaların başlangıç tedavisine daha iyi yanıt verdiğini, daha olumlu OS ve daha düşük nüks oranını bildirmiştir. BPDHN, hastalar kemoterapi ile tedavi edildiğinde yaklaşık 8-12 aylık

medyan OS ile kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Lokalize hastalıkla bile başvuran hastalarda agresif bir hastalık seyri ve kötü sonuç vardır.

Tedavi

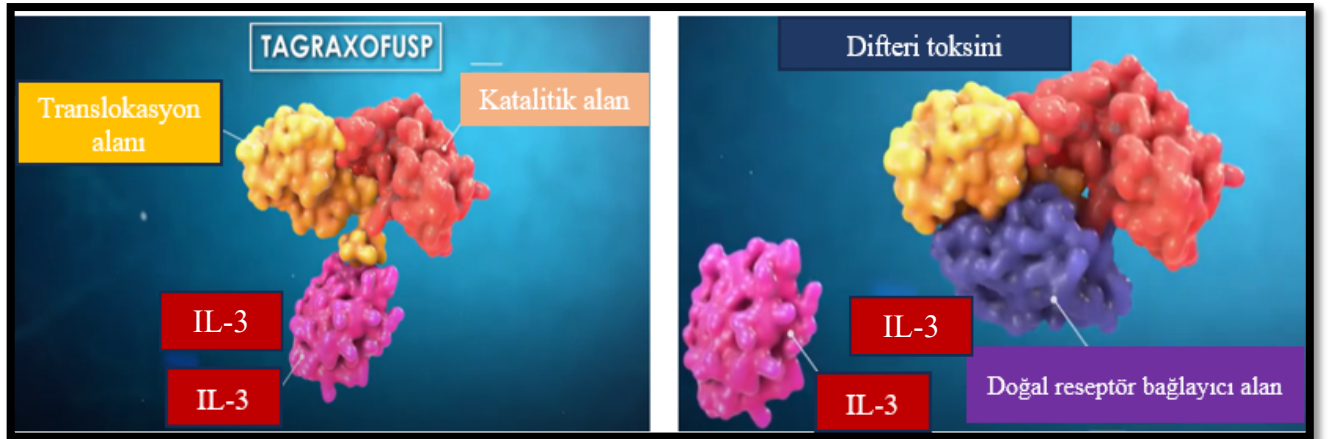
1.BPDHN Hastaları İçin İndüksiyon Tedavisi

BPDHN'nin nadirliği göz önüne alındığında, standart bir kemoterapi yaklaşımı oluşturulmamıştır. Tarihsel olarak, terapötik yaklaşımlar çok çeşitlidir ve lokalize deri lezyonları için ışınlamayı, lenfoma veya lösemi tipi kemoterapi rejimlerini ve hematopoetik hücre transplantasyonunu (HHT) içermektedir. %40-90'lık yanıt oranlarıyla kemoterapiye iyi başlangıç yanıtlarına rağmen, tam remisyona (TR) ulaşanlar arasında bile erken nüks oranları yüksektir. Tagraxofusp-ersz ile CD123-hedefli tedavi, son zamanlarda uygun adaylarda tercih edilen tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır.

i.CD123-Hedefli Tedavi

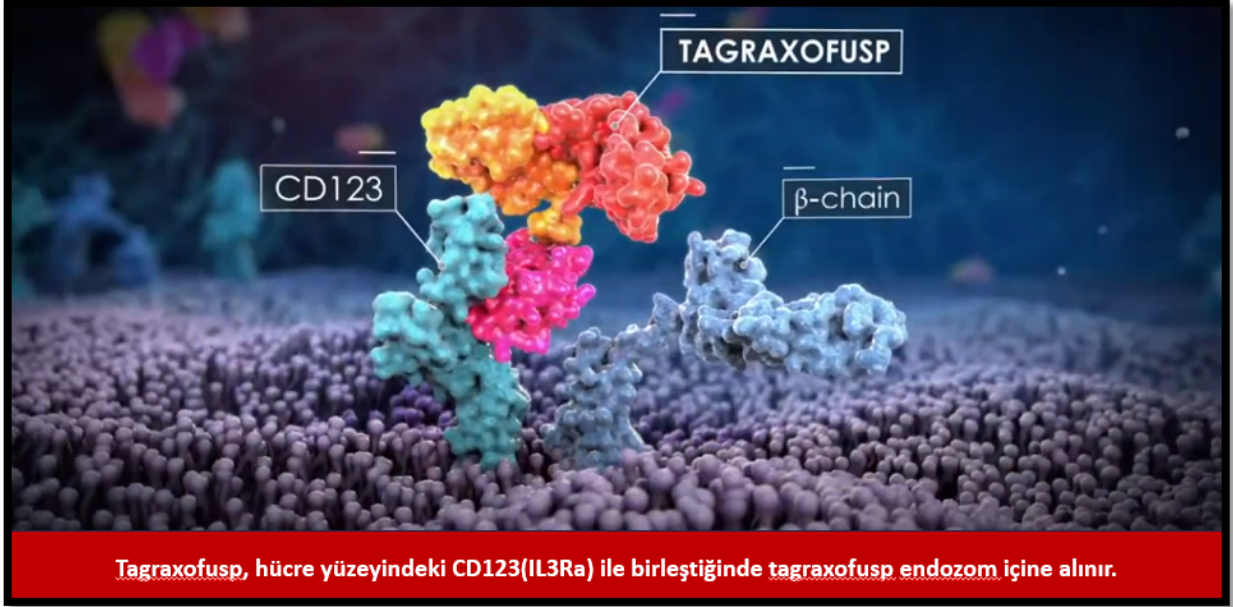
CD123 veya IL3Ra, aşırı ekspresyon, neredeyse tüm BPDHN vakalarında mevcuttur. Tagraxofusp (eski adıyla SL-401), BPDHN'ye karşı aktivite gösteren IL3'e kaynaşmış difteri toksininin katalitik ve translokasyon alanlarından oluşan bir rekombinant füzyon proteinidir.

- **CD123 veya IL3Ra, aşırı ekspresyon, neredeyse tüm BPDHN vakalarında mevcuttur.**

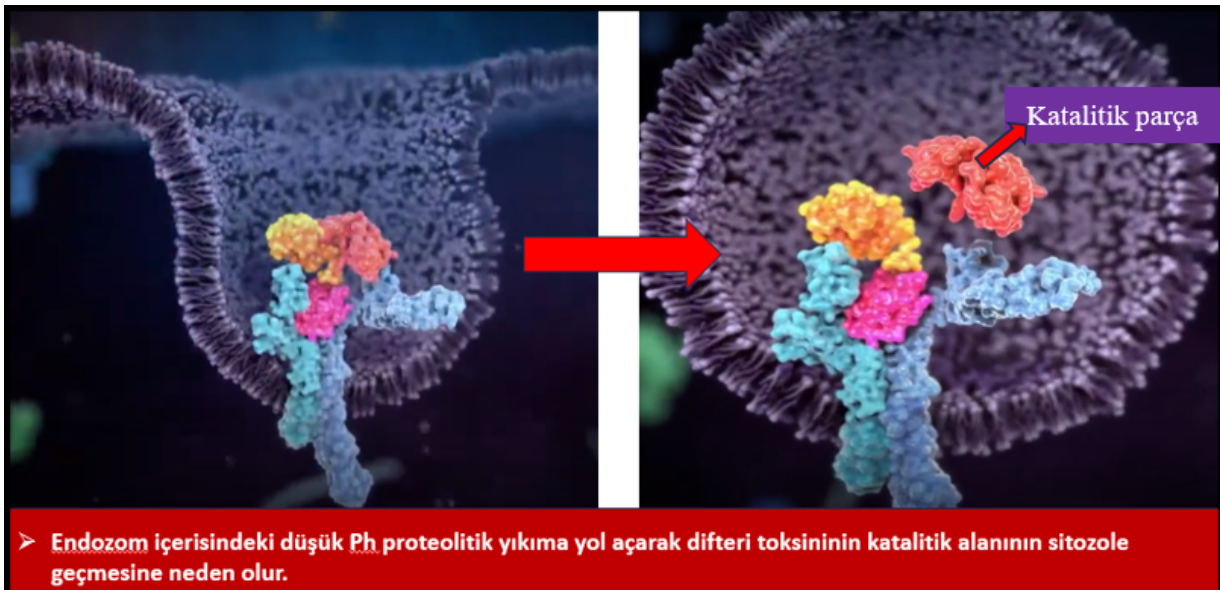


Şekil 3. Tagraxofusp yapısı

- Tagraxofusp difteri toksiniyle birleştirilmiş rekombinant insan IL-3 proteinidir.
- Genetik mühendislikle difteri toksininin doğal reseptör bağlayıcı alanı rekombinant insan IL-3 proteini ile yer değiştirir.



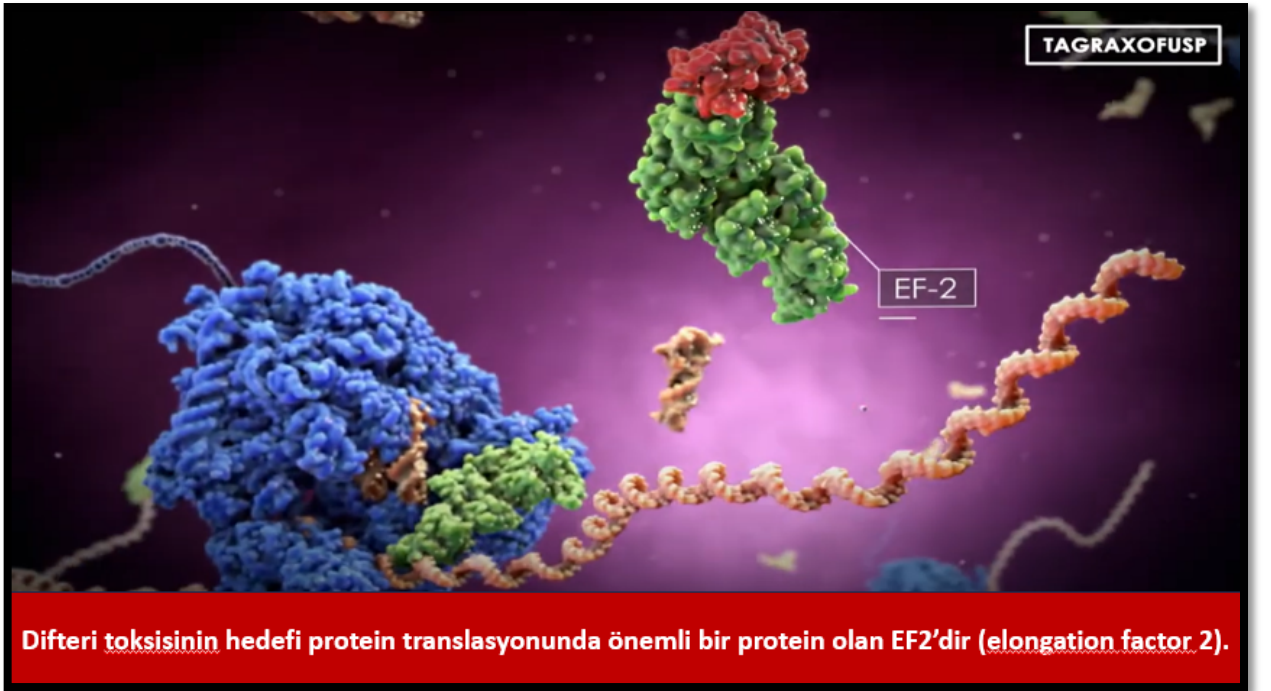
Şekil 4. Tagraxofusp etki mekanizması



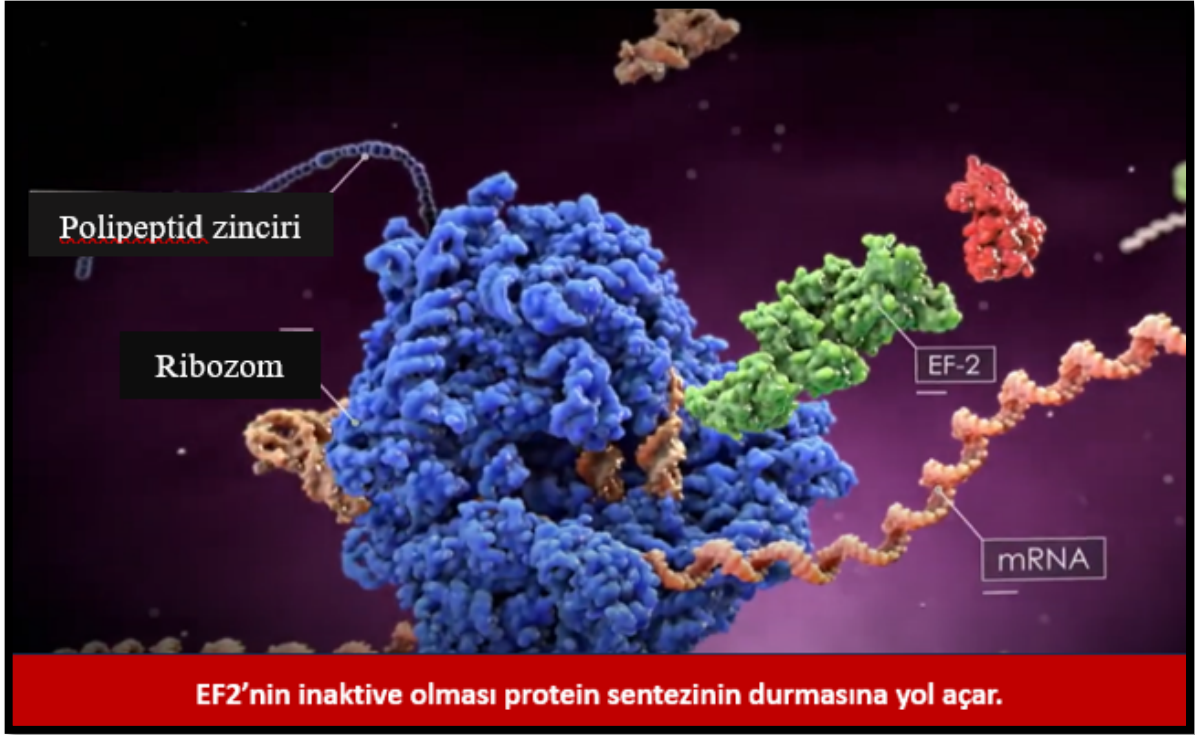
Şekil 5. Tagraxofusp etki mekanizması



Şekil 6. Tagraxofusp etki mekanizması



Şekil 7. Tagraxofusp etki mekanizması



Şekil 8. Tagraxofusp etki mekanizması



Sadece bir tagraxofusp bir kanser hücresini öldürmek için yeterlidir sekonder efektörlere ihtiyaç duymaz.

Diğer immun sistem hücrelerine gerek olmadan direk kendisinin kanser hücresini öldürebilmesi önemlidir çünkü hematolojik malignitelerin çoğunda immun sistem fonksiyonları azalır.

Şekil 9. Tagraxofusp özellikleri

- **Tagraxofusp hücre yüzeyindeki CD123 ile birleştğinde endozom içine alınır.**
- **Endozom içindeki düşük ph proteolitik yıkıma yol açarak difteri toksininin katalitik alanının sitozole geçmesine neden olur.**
- **Difteri toksisinin hedefi protein translasyonunda önemli bir protein olan EF2'dir (elongation factor 2).**
- **EF2'nin inaktive olması protein sentezinin durmasına yol açar.**
- **Sadece bir tafraxofusp bir kanser hücrelerini öldürmek için yeterlidir sekonder efektörlere ihtiyaç duymaz.**
- **Diğer immun sistem hücrelerine gerek olmadan direk kendisinin kanser hücrelerini öldürebilmesi önemlidir çünkü hematolojik malignitelerin çoğunda immun sistem fonksiyonları azalır.**

BPDHN'li hastaların tedavisine ilişkin ilk prospektif çalışma, tekrarlayan veya refrakter BPDHN'si olan veya kemoterapiye aday olmayan 11 hastayı içerdi ve SL-401 ile tedavi edildi. SL-401 tedavisinin her bir döngüsü, 5 doza kadar her gün 15 dakikalık bir infüzyonla uygulanan 12.5 ug/kg'lık bir dozdan oluşuyordu. Bir SL401 tedavisi döngüsünden sonra değerlendirilebilir 9 hastanın 5'inde TR ve 2'sinde parsiyel yanıt (PR) vardı (%78 ORR). Medyan yanıt süresi 5 aydı (aralık, 1–20+ ay), yanıtlar deri, kemik iliği ve lenf düğümleri dahil olmak üzere tüm hastalık bölgelerinde meydana geldi. Ateş, titreme ve mide bulantısı gibi infüzyonla ilişkili akut yan etkiler hafif ila orta şiddetteydi ve en yaygın olarak SL-401 infüzyonundan sonraki ilk birkaç saat içinde görüldü; ancak, bu semptomlar infüzyondan 4-8 saat sonra kadar da gözlenmiştir. Asetaminofen, difenhidramin, metilprednizolon ve famotidin içeren premedikasyonlar, bu olayları hafifletmiştir. İnfüzyondan sonra ortaya çıkan semptomlar, asetaminofen, meperidin, antiemetikler ve/veya H1- ve H2-histamin antagonistlerinin ek dozlarına yanıt vermiştir. Bu akut infüzyonla ilgili olaylar, nekrotik hücrelerden sitokin salınımı ve hasarlı BPDHN blastları ile ilişkili olabilir. Çalışmadaki çoğu hasta, hipoalbuminemi, ödem, hipotansiyon ve hiponatremi gibi vasküler veya kapiller kaçak sendromunu düşündüren bir veya daha fazla semptom yaşadı. Hipoalbuminemi, kapiller kaçak sendromunun en tutarlı ve erken bulgusuydu (4 hastada derece 1, 6 hastada derece 2). Kapiller kaçak sendromunun semptomları, parenteral albümin ve diüretiklerin uygulanmasıyla yönetilmiştir. Birkaç hastada 3. derece trombositopeni ve nötropeni görülmesine rağmen, mielosupresyon genellikle hafif ve geri dönüşümlüydü, bu da potansiyel olarak normal miyeloid progenitörler üzerindeki minimum IL3R ekspresyonunu yansıtıyordu. Birçok hasta, tipik olarak infüzyondan 5-10 gün

sonra başlayan ve infüzyondan tipik olarak 15-21 gün sonra tam rezolüsyonla hiperbilirubinemi olmadan transaminet yaşamıştır.

Pemmaraju ve meslektaşları tarafından yapılan çok gruplu bir çalışmada, tedavi edilmemiş (n=65) veya nüks etmiş (n=19) BPDHN'li 84 hasta, her 21 günlük döngünün 1 ila 5. günlerinde 12 µg/kg dozunda IV tagraxofusp infüzyonu ile tedavi edilmiştir. Tedavi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez yan etkilere kadar verildi. Birinci basamak tagraxofusp tedavisi alan değerlendirilebilir hastalar arasında, hastaların %57'sinde TR ve klinik TR gözlemlendi, ORR %75 ve medyan OS 15,8 aydı. Tagraxofusp'un birinci basamak tedavisinden sonra TR veya klinik TR elde eden hastaların %51'i remisyondayken HHT'ye (allojenik HHT, n = 13; otolog HHT, n = 6) başarılı bir şekilde köprülenmiştir ve bu alt grupta medyan OS 38,4 aydı. HHT'ye devam etmeyen birinci basamak tedaviyi takiben TR veya klinik TR elde eden 18 hastanın 4'ünde > 6 ay yanıt süresi vardı. Daha önce tedavi almış 19 hasta arasında ORR %58 ve medyan OS 8.2 ay idi. Bu alt grup arasında 1 hasta başarıyla HHT'ye köprülendi.

Başka bir çalışmada daha önce tedavi görmemiş 13 hastada, tagrax %54 TR/TRi (aktif hastalığın göstergesi olmayan rezidüel deri anormalliği olan TR) ve %90 genel yanıt oranı elde etti; medyan yanıt süresine 19 aylık takipten sonra ulaşılmadı (aralık, 1 ila 42 ay). Bu çalışmanın temelinde, tagrax'ın ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından erişkinlerde ve 2 yaşından büyük çocuklarda BPDHN'nin başlangıç tedavisi ve tekrarlayan hastalık için kullanımı onaylanmıştır; BPDHN için onaylanan ilk ajan ve şimdiye kadar onaylanan ilk CD123 hedefli ajandı.

➤ **Tagraxofuspın (eski adıyla SL-401), erişkinlerde ve 2 yaşından büyük çocuklarda BPDHN'nin başlangıç tedavisi ve tekrarlayan hastalık için kullanımı onaylanmıştır.**

Pemmaraju çalışmasında kaydedilen en yaygın yan etkiler, ALT ve AST düzeylerinde artış, hipoalbuminemi, yorgunluk, ateş, trombositopeni, mide bulantısı ve periferik ödemdi. Ayrıca hastaların %21'inde (8'i derece >3 ve 3'ü ölümlle sonuçlanmıştır), tedavinin ilk siklusunda kapiller kaçak sendromu gözlemlenmiştir. Kapiller kaçak sendromunun başlamasına kadar geçen medyan süre 6 gün (3-51 gün aralığında), medyan devam süresi 6 gün (3-69 gün aralığında) idi.

- **Tagraxofusp ile ilişkili en ciddi yan etki, tedavinin ilk döngüsü sırasında ortaya çıkabilen ve yaşamı tehdit edebilen kapiller kaçak sendromudur.**
- **Tedavinin ilk günlerinde serum albüminindeki düşüş, kapiller kaçak sendromunun en tutarlı göstergesi gibi görünmektedir.**
- **Tagraxofusp ile meydana gelen kapiller kaçak sendromunun başlamasına kadar geçen medyan süre 6 gün (3-51 gün aralığında), medyan devam süresi 6 gün (3-69 gün aralığında)**

Kısacası, BPDHN'li yetişkinlerin remisyon indüksiyon tedavisi için akut lenfoblastik lösemi/lenfoblastik lenfoma (ALL/LBL) veya diğer lenfoma veya lösemi türleri için kullanılan rejimler yerine tagraxofusp (tagrax; CD123'e yönelik sitotoksin) önerilir. Bu öneri, uzun vadeli sonuçlar iyi tanımlanmamış olsa da, yüksek yanıt oranlarına ve tagrax ile kabul edilebilir toksisiteye dayanmaktadır. Buna karşılık, ALL/LBL, Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) veya AML için kullanılan rejimler, daha düşük yanıt oranları ve/veya önemli toksisite ve kötü uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir. Tagrax'ın bulunmadığı ortamlarda ALL/LBL benzeri bir rejimle tedavi kabul edilebilir. BPDHN ile SSS tutulumu yaygın olduğundan, tüm yetişkinler SSS profilaksisi almalıdır.

Tagrax, 21 günlük bir döngünün 1 ila 5. günleri arasında günde 15 dakikada intravenöz olarak 12 mcg/kg olarak uygulanır; optimal döngü sayısı şu anda tanımlanmamıştır. Hastalara her infüzyondan önce bir H1-histamin antagonisti, asetaminofen, kortikosteroid ve H2-histamin antagonisti ile premedikasyon uygulanmalı ve ilk siklus hospitalize edilerek uygulanmalıdır; sonraki döngüler yatan hasta veya uygun ayakta tedavi ortamında uygulanabilir. Tipik olarak hipoalbüminemi, ödem, kilo alımı ve/veya hipotansiyon şeklinde kendini gösteren kapiller kaçak sendromu yaşamı tehdit edici olabilir. Tagrax ile tedavi edilen 94 hastada, 2 ölüm dahil hastaların %7'sinde derece 3-4 kapiller kaçak sendromu bildirilmiştir.

•

- **Tagraxofusp-ersz, her 21 günlük kürün 1 ila 5. günleri arasında günde bir kez 12 µg/kg 15 dakikada IV infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.**
- **Bu ajanla tedaviye başlayabilmek için hastaların başlangıç serum albümininin 3,2 g/dL veya daha yüksek olması gerektiğine dikkat etmek önemlidir.**
- **Kapiller kaçak sendromu geliştiğinde yönetim, tagraxofusp dozlarının ertelenmesini veya durdurulmasını, IV albüminin önceden belirlenmiş**

önlemlere göre uygulanmasını, glukokortikoidlerin uygulanmasını ve volüm durumunun yakından yönetilmesini içerir.

- **Albumin <3,5 g/dL ise veya başlangıca göre $\geq 0,5$ azalma varsa serum albümininin desteklenmesini önerilir.**

Tablo 4. Tagraxofusp-erzsa ile ilişkili Toksisitelerin Yönetimi

Tagraxofusp-erzsa ile ilişkili Toksisitelerin Yönetimi
• Tagraxofusp-erz başlanabilmesi için başlangıç serum albümin değerinin 3,2 g/dL veya daha yüksek olması gerekir. <3,5 g/dL ise veya başlangıca göre $\geq 0,5$ azalma varsa serum albümini desteklenmelidir. • • Tagraxofusp-erz alan hastalarda kapiller kaçak sendromu meydana gelebilir. • • İlk kürü hospitalize ederek uygulanmalıdır. İlk siklusun tamamlanmasından sonra hastaların en az 24 saat hastanede kalması önerilir. Her infüzyondan önce bir H1-histamin antagonisti, asetaminofen, kortikosteroid ve H2-histamin antagonisti ile premedikasyon yapılmalıdır. • 21 günlük bir siklusun 1-5 günlerinde 15 dk'nın üzerindeki sürede 12 mcg/kg dozunda iv verilir. • • Her ilaç dozundan önce: Albümin, transaminazlar ve kreatininin kontrol edilmelidir.

Tablo 5. Tagraxofusp-erzsa ile ilişkili Toksisitelerin Yönetimi

Tagraxofusp-erzs Dozunun Durdurulması Gereken Durumlar
• Serum albümin <3,5 g/dL veya başlangıca göre $\geq 0,5$ azalma • Vücut ağırlığında önceki güne göre $\geq 1,5$ kg artış • Ödem, aşırı sıvı yüklenmesi ve/veya hipotansiyon • ALT/AST'nin normalin üst sınırının >5 katı artışı • Serum kreatinin >1,8 veya CrCl ≤ 60 mL/dk • Sistolik kan basıncı (SBP) ≥ 160 veya ≤ 80 mmHg • Kalp atış hızı ≥ 130 vuru/dk veya ≤ 40 vuru/dk • Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ • Hafif ila şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu

Tagraxofusp-erzs başlangıç tedavisi olarak verildiyse ve HHT mümkün değilse, hastalık progresyonuna kadar tagraxofusp-erz sikluslarına devam edilmelidir. Hastalık ilerlerse veya indüksiyon tedavisine yanıt vermezse, hastalar klinik bir araştırma için (tercih edilir) veya relaps refrakter hastalığı için kullanılan rejimler için düşünülmelidir.

- **ii. Kemoterapi**

BPDHN için alternatif bir remisyon indüksiyon rejiminin seçimi kuruma göre değişir. Erişkinlerin çoğu ALL/LBL ya da AML benzeri indüksiyon tedavisine yanıt verse de, çoğu iki yıl içinde nüks eder.

Retrospektif çok merkezli bir çalışmada, BPDHN'li 41 hasta, AML tipi rejimler (n = 26) ve ALL tipi/lenfoma tipi rejimler (n = 15) ile indüksiyon tedavisi aldı. AML tipi tedavi protokolleri MEC, ICE, 7+3, FLAG ve FLAG-Ida'yı içermektedir. ALL/lenfoma tipi rejimler, hiper-CVAD, GIMEMA ALL tedavisi, CHOP ve CHOEP'i içermektedir. Ekstramedüller hastalığa bağlı olarak ek tedavi gerektiren hastalar vardı (4 hasta SSS tutulumu için intratekal kemoterapi ve 2 hasta cilt lezyonları için radyasyon tedavisi aldı). Hastaların %14'üne tedavilerinin bir noktasında allojenik HHT uygulandı. İndüksiyondan sonra, genel TR oranı %41'di; 7 hasta AML tipi indüksiyondan sonra TR'ye ulaştı ve 10 hasta ALL tipi indüksiyondan sonra TR'ye ulaştı. Medyan OS 8,7 aydı (aralık, 0,2–32,9) ve ALL tipi kemoterapi alan hastalarda OS'nin AML tipi kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre daha uzun olduğu görüldü (sırasıyla 12,3'e karşı 7,1 ay; p = 0,02). Ek olarak, transplant olan hastaların medyan OS'si, transplant olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 22,7'ye karşı 7.1 ay; p = 0,03). Yaşın da önemli bir prognostik faktör olduğu kaydedildi; medyan OS <65 yaş hastalarda 12.6 ay, >65 yaş hastalar için 7.1 ay (p = 0,04). Hastaların %35'inde medyan 9.1 ayda nüksler meydana geldi.

- **ALL/LBL benzeri rejimlerle tedavi edilen BPDHN hastalarında, AML benzeri tedavi alan hastalara kıyasla TR'ye ulaşma olasılığı daha yüksekti ve anlamlı derecede daha uzun OS vardı (sırasıyla 12,3'e karşı 7,1 ay; p = 0,02).**
- **Allojenik HHT olan hastaların medyan OS'si, transplant olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 22,7'ye karşı 7,1 ay; p = 0,03).**

Ek bir retrospektif çalışma, 4 farklı kemoterapötik yaklaşımın etkisini analiz etti:

- 1)CHOP'tan daha az agresif lokal terapi veya sistemik rejimler,

- 2) CHOP ve CHOP benzeri rejimler,
- 3)akut lösemi rejimleri ve
- 4)allojenik veya otolog HCT.

CHOP'tan daha az yoğun tedaviler, lokal radyasyon, sistemik steroidler ve destekleyici bakımı içeren heterojen bir gruptu, ancak çoğunlukla siklofosamid bazlı kemoterapi rejimleri idi. Bu grubun %80'lik yüksek bir ORR'si olmasına rağmen (%68 TR), hastaların sadece %7'sinde sürekli bir TR vardı ve değerlendirilebilir hastalar için medyan OS 9 aydı. CHOP ve CHOP benzeri rejimler kolundaki hastalar, %70 ORR (%55 TR) ve yalnızca 1 sürekli TR vakası ile tedavinin daha agresif olmasına rağmen benzer sonuçlara sahipti. Yoğun akut lösemi rejimleri, hastaların yaklaşık 1/3'ünde kalıcı TR ile birlikte, %94'lük TR oranıyla sonuçlandı. HHT kolunda değerlendirilebilir 10 hasta vardı (6 allojenik, 4 otolog). Medyan OS, otolog kolda 16,5 aya kıyasla allojenik kolda 38,5 aydı.

Başka bir retrospektif çalışma, hiper-CVAD ile birinci basamak tedaviden sonra BPDHN'li dokuz hastanın tanısal akım sitometri modelini ve sonucunu değerlendirdi. Bu grupta, yedi hasta hiper-CVAD ile indüksiyon tedavisi aldı ve TR %67 ve ORR'si %86 idi. Tedaviye yanıt veren altı hastanın beşi allojenik HHT aldı. Medyan 13.3 aylık takip ile tüm hastalar için bir yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) ve OS oranları sırasıyla %56 ve %67 idi. Allojenik HHT alanlar için 1 yıllık DFS %80 idi. Allojenik HHT alan hastalar için 1 yıllık OS, yalnızca kemoterapi alanlardaki %50'ye kıyasla %80 idi. Medyan OS, yalnızca kemoterapi alanlar için 7.9 aydı.

Daha yeni bir retrospektif çalışma, hiper-CVAD bazlı tedavi (n= 35), tagraxofusp (n=37) veya diğer tedavilerle (n=28) tedavi edilen BPDHN'li 100 hastanın sonuçlarını karşılaştırdı. En yüksek TR oranları, hiper-CVAD bazlı tedavide (%80), ardından tagraxofusp (%59) ve son olarak diğer rejimlerde (%43) görüldü (p =0,01) ancak OS'de anlamlı bir fark yoktu (28.3 ay, 13.7 ay ve 22.8 ay; p =0,41). Hiper-CVAD bazlı gruptaki hastaların %51'i, sırasıyla tagraxofusp grubundaki hastaların %49'u ve diğer rejimler grubundaki hastaların %38'i HHT'ye köprülenmiştir (p =0,455). Bu çalışma, hedefe yönelik tedavi çağında hiper-CVAD bazlı rejimler için devam eden bir rol önermektedir

28 İtalyan merkezinde teşhis edilen 43 erişkinin (medyan yaş 68) retrospektif bir analizi, medyan OS'nin 9 ay olduğunu ve sırasıyla 12 ve 24 ayda %28 ve %7 sağkalım olduğunu bildirdi. ALL/LBL benzeri veya diğer agresif NHL tedavisi (örn., hiper-CVAD, CHOP) alan hastaların, AML benzeri tedavi alan hastalara kıyasla TR'ye ulaşma olasılığı daha yüksekti ve anlamlı derecede daha uzun OS'ye sahipti. ALL/LBL benzeri rejimlerle tedavi edilen 15 hasta arasında, 10'u TR'ye ulaştı (6'sı daha sonra nüksetti), 1'inde PR vardı ve 3'ü indüksiyon sırasında

öldü. AML benzeri rejimlerle tedavi edilen 26 hastadan 7'si TR'ye ulaştı, 5'inde PR vardı ve 4'ü indüksiyon sırasında öldü. 59 hastanın çok merkezli retrospektif bir incelemesi, yoğun lenfoid tip rejimlerin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu da bulmuştur.

iii.Venetoklaks Bazlı Rejimler

Performansı ve/veya beslenme durumu düşük olan hastalar (yani serum albümini <3,2 g/dL) veya yoğun remisyon indüksiyon tedavisi veya tagraxofusper-ersz için aday olmayan hastalar için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Hastalık lokalize veya kutanöz tutulumdan izole ise, palyatif tedavi seçenekleri arasında cerrahi eksizyon veya fokal radyasyon yer alır. Hastalık sistemik ise palyatif seçenekler venetoklaks bazlı rejimler, steroidler ve destekleyici bakım ile düşük yoğunluklu tedaviyi içerir.

Antiapoptotik protein B hücresi lösemi/lenfoma-2 (BCL2), BPDHN'li hastaların çoğunda aşırı eksprese edilir. Venetoklaks, 75 yaşından büyük hastalarda veya yoğun remisyon indüksiyon tedavisi için aday olmayan hastalarda yeni teşhis edilmiş AML'nin tedavisi için azasitidin, desitabin veya düşük doz sitarabin (LDAC) ile kombinasyon halinde onaylanmış, oral selektif bir BCL2 inhibitörüdür.

Retrospektif bir çalışma, BPDHN'li 2 hasta dahil olmak üzere, relaps refrakter miyeloid maligniteleri olan toplam 43 hastada venetoklaks kombinasyonlarının etkililiğini değerlendirdi. En yaygın tedavi rejimleri desitabin (%53), azasitidin (%19) ve düşük doz ARA-C (%19) ile kombine venetoklakstı. Hastalar daha önce hastaların %12'sinde allojenik HHT dahil olmak üzere medyan 3 önceki tedavi basamağı ile tedavi edilmişti. Hastaların %21'inde ORR elde edilirken, değerlendirilen BPDHN'li 2 hastadan birinde PET/CT ile büyük bir yanıt, >%50 kemik iliği blast azalması ve kutanöz lezyonlarda iyileşme görüldü. BPDHN'li diğer hasta da kutanöz lezyonlarda önemli bir iyileşme gösterdi. Venetoklaks kombinasyon tedavisi alan tüm hastalarda 3. derece veya daha yüksek nötropeni görülmüştür ve %72'sinde 3. derece veya daha yüksek bir enfeksiyon gelişmiştir, en yaygın olarak pnömoni, bakteriyemi, selülit, invazif mantar enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Tüm hastalara tümör lizis sendromu profilaksisi için allopurinol verildi ve hiçbirinde rasburikaz gerektiren hiperürisemi gelişmedi.

Kısacası, hipometile edici ajanlarla kombinasyon halinde venetoklaksın BPDHN'de etkili olduğu görülmektedir ancak bu gözlemleri doğrulamak için daha büyük çalışmalar gereklidir.

- Hipometile edici ajanlarla ya da düşük doz ARA-C ile kombinasyon halinde venetoklaks BPDHN hastalarında %21 oranında ORR ve anlamlı klinik iyileşmelerle ilişkilidir.

Tablo 6. BPDHN Hastalarında Tedavi Yaklaşımı

BPDHN Hastalarında Tedavi Yaklaşımı
Yoğun remisyon indüksiyon tedavisi adayı
• Tagraxofusp-erzsi (SL-401) 12 mcg/kg IV, 21 günlük döngünün 1-5. günlerinde günde bir kez 15 dakika • Kemoterapi ○ ALL tipi indüksiyon kemoterapisi: HiperCVAD rejimi (yüksek doz metotreksat ve sitarabin ile dönüşümlü olarak hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon) ○ AML tipi indüksiyon kemoterapisi: Standart doz sitarabin 100–200 mg/m² sürekli infüzyon x 7 gün idarubisin 12 mg/m² veya daunorubisin 60–90 mg/m² x 3 gün ○ Lenfoma indüksiyonu: CHOP rejimi (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) • Tanı sırasında SSS tutulumu mevcutsa/ klinik olarak endike ise intratekal tedavi uygulanır (metotreksat, sitarabin)
Yoğun remisyon indüksiyon tedavisi adayı olmayan/performans düşüklüğü/beslenme durumu kötü olan hastalar
○ Lokalize/izole cilt tutulumu: Palyatif seçenekler: • Cerrahi eksizyon • Lokal radyasyon ○ Sistemik hastalık (palyasyon amaçlı) • Venetoklaks bazlı tedavi • Sistemik steroidler • Destek tedavisi

Remisyon sonrası yönetim

BPDHN'li yetişkinler için, tek başına gözlem yerine ilk remisyonunda allojenik HHT önerilir. Bu öneri, ilk remisyonunda allojenik HHT uygulanan erişkinlerde genel olarak olumlu sonuçları bildiren küçük, kontrolsüz, retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Tersine, remisyon sonrası tedavi almayan çoğu yetişkin iki yıl içinde nüks eder. Remisyon sonrası yönetim gelişmektedir çünkü tagrax ile tedavi edilen hastalar için uzun vadeli sonuçlar iyi tanımlanmamıştır.

Küçük retrospektif çalışmalarda bildirilen uzun vadeli sonuçlara dayalı olarak miyeloablatif allojenik HHT tercih edilir. Miyeloablatif HHT için aday olmayan hastalar, RIC veya otolog HHT için düşünülebilir.

Hematopoietik Kök Hücre Nakli

BPDHN'nin nadir görülmesi nedeniyle, sınırlı standartlaştırılmış terapötik yaklaşımlar oluşturulmuştur. HHT, özellikle ilk TR'de yapılırsa, kalıcı remisyonlara yol açabilir. Bununla birlikte, verilerin küçük vaka serileri ve retrospektif kayıt çalışmaları ile sınırlı olduğunu ve HHT'nin BPDHN'deki rolünü aydınlatmak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmekte fayda vardır.

Japonya Hematopoietik Hücre Nakli Derneği'nden retrospektif bir analiz, allojenik HHT'nin veya otolog HHT'nin BPDHN tedavisindeki rolünü açıklığa kavuşturmayı amaçladı. Bu analizde, 14 hasta allojenik HHT geçirmiş ve 11 hasta otolog HHT geçirmiş olmak üzere 25 hasta tanımlandı. Otolog HHT uygulanan tüm hastalar birinci TR'deyken, allojenik HHT uygulanan 14 hastanın 12'si ilk TR'deydi (2 remisyonunda değildi). 53,5 aylık medyan takip ile, otolog HHT ve allojenik HHT uygulanan hastalarda 4 yılda OS oranları sırasıyla %82 ve %53 ($p = 0,11$) ve PFS oranları sırasıyla %73 ve %48 idi ($p = 0,14$). Allojenik HHT alt grubundaki OS sonuçları, miyeloablatif hazırlama (MAC) ve düşük yoğunluklu hazırlama (RIC) rejimleri arasında anlamlı farklılık göstermedi.

➤ **Otolog HHT ve allojenik HHT uygulanan hastalarda 4 yılda OS oranları sırasıyla %82 ve %53 ve PFS oranları sırasıyla %73 ve %48.**

Bir Kuzey Amerika çok merkezli retrospektif çalışması, allojenik HHT ($n = 37$) veya otolog HHT ($n = 8$) ile tedavi edilen BPDHN hastalarının sonuçlarını analiz etti. Allojenik HHT alıcılarının 1 yıllık ve 3 yıllık OS'si sırasıyla %68 ve %58 idi. İlk TR'de allojenik HHT

yapılması, ilk TR'de olmayan allojenik HHT'ye karşı 3 yıllık OS'de iyileşme sağladı [74%'e karşı 0, $p < 0,0001$] ve sonuçlar, hazırlama rejimi tipinden (MAC'ye karşı RIC) etkilenmedi. Ototolog HHT alıcıları için 1 yıllık OS %11 idi.

Daha yeni bir retrospektif çalışma, %78'i ilk TR'de olan ilk HHT (allojenik HHT, $n = 146$; otolog HHT, $n = 16$) uygulanan BPDHN'li 162 yetişkini değerlendirdi. Allojenik HHT grubu arasında, %54'ü MAC aldı, %46'sı RIC aldı ve %59'u in-vivo T-hücresi deplesyonu aldı. MAC transplantlarının %61'inde ve RIC transplantlarının %26'sında total vücut ışınlaması (TBI) kullanılmıştır. Allojenik ve otolog HHT'yi takiben karşılaştırılabilir bir yıllık OS ve PFS oranları görüldü (OS: %66'ya karşı %70; PFS: %62'ye karşı %66). Allojenik HHT'de hazırlama rejimi olarak TBI, diğer tüm hazırlama rejimlerine kıyasla OS ve PFS'de önemli gelişmelere yol açtı. Düzeltilmiş 2 yıllık PFS, TBI'li MAC için %95 iken, TBI'siz MAC için %82, TBI'li RIC için %41 ve TBI'siz RIC için %60'tır.

➤ **BPDHN hastalarında allojenik HHT'de hazırlama rejimi olarak TBI, diğer tüm hazırlama rejimlerine kıyasla OS ve PFS'de önemli gelişmelere yol açmıştır.**

BPDHN için Remisyon Sonrası Gözetim

Konsolidasyon tedavisinin tamamlanmasının ardından, ilk 2 yıl boyunca her 1 ila 3 ayda bir, ardından 5 yıla kadar her 3 ila 6 ayda bir tam kan sayımının izlenmesi önerilir. Kemik iliği değerlendirmesi, klinik araştırma protokolünün bir parçası olarak yapılmadığı sürece, sabit aralıklarla rutin sürveyans yerine yalnızca sitopeni gelişirse veya periferik yayma anormalse yapılmalıdır. Önceden ekstramedüller hastalık kanıtı olan hastalar için tekrar PET/CT taraması önerilir. Ek olarak, herhangi bir şüpheli cilt veya ekstramedüller lezyon için yeniden biyopsi ile rutin kapsamlı cilt muayeneleri yapılmalıdır.

Relaps Refrakter Hastalıkta Tedavi

Relaps refrakter BPDHN'nin optimal tedavisi tam olarak tanımlanmamıştır. İdeal olarak, tedavi bir klinik araştırma bağlamında gerçekleştirilmelidir.

Bir klinik araştırmanın dışında, tedavi seçimi önceki tedaviden etkilenir. Daha önce ALL/LBL benzeri bir rejimle tedavi edilmiş hastalar için, tagrax ile kurtarma tedavisini ve ardından allojenik HHT önerilir. Relaps refrakter hastalığı olan daha önce tedavi görmüş hastalarda, tagrax %67 ORR ve 8,5 aylık medyan OS elde etti. Daha önce tagrax ile tedavi edilen hastalar

için, ALL/LBL benzeri bir rejim veya tagrax ile tekrar tedavisi, ardından allojenik HHT kabul edilebilir seçeneklerdir. Herhangi bir tedavi seçeneği uygulanırken eğer kardeş donör belirlenmemişse uygun hastalarda ilk nükste donör araştırması da başlatılmalıdır. Nükste, SSS hastalığının değerlendirilmesi ve intratekal kemoterapi profilaksisinin uygulanması önerilir.

Bu ortamda bildirilen diğer yaklaşımlar şunları içerir:

- BCL2 ve diğer anti-apoptotik proteinleri inhibe eden Venetoklaks, tekrarlayan BPDHN'li iki hastada önemli yanıt elde etti.
- Bendamustin beş hastanın birinde TR elde etti ve remisyon en az yedi ay sürdü.
- İki haftada bir CHOP kemoterapisi, 16 ay süren bir TR sağladı.

➤ **Relaps refrakter BPDHN için yönetim seçenekleri arasında klinik çalışma (tercih edilir), tagraxofusp-ersz (kullanılmadıysa), kemoterapi (verilmemişse), izole lezyonlara lokal radyasyon, sistemik steroidler veya venetoklaks bazlı rejimler yer alır.**

Tablo 7. Relaps Refrakter BPDHN tedavi

Relaps Refrakter BPDHN tedavi
☐ SSS tutulumu/profilaksi açısından değerlendirilmeli
☐ Klinik çalışma (tercih edilir)
☐ Tagraxofusp-ersz (kullanılmadı ise tercih edilir)
☐ Kemoterapi (kullanılmadıysa)
☐ İzole lezyonlara/alanlara lokal radyasyon
☐ Sistemik steroidler
☐ Venetoklaks bazlı tedavi

ÖZET

- ☐ BPDHN, efektör T-hücre fonksiyonunu düzenleyen immatür dendritik hücrelerin bir bozukluğudur.
- ☐ Hematolojik malignitelerin sadece %0,44'ünü ve akut lösemilerin <%1'ini oluşturur.

- ☐ Tüm ırklarda ve coğrafi bölgelerde görülür.
- ☐ Erişkinlerde (medyan yaş, 65-67) daha sık görülür ve yaklaşık erkek-kadın oranı 3:1'dir.
- ☐ En yaygın olarak asemptomatik cilt lezyonları, sitopeniler, dolaşımdaki periferik blastlar (lösemik faz), lenfadenopati ve SSS belirtileri olarak ortaya çıkar.
- ☐ BPDHN için prognoz kötüdür ve hastalar kemoterapi ile tedavi edildiğinde medyan OS yaklaşık 8-12 aydır.
- ☐ Çalışmalar, allojenik HHT sırasında ilk remisyonda olmanın medyan OS'yi önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir.
- ☐ Düşük yoğunluklu hazırlama rejimi, hastalığı TR'ye ulaşan ancak miyeloablatif HHT'yi tolere edemeyen hastalarda düşünülebilir.
- ☐ Uygun hastalar için BPDHN için mevcut tedavi seçenekleri arasında tagraxofusp-erzs ve kemoterapi yer alırken, düşük albümin ve/veya komorbiditeleri olanlar lokalize tedavi veya destekleyici bakım almalıdır.
- ☐ Hipoalbuminemi ve kapiller kaçak sendromu, tagraxofusp-erzs tedavisiyle ilişkili potansiyel olarak ciddi yan etkiler olarak bilinir ve tedavi sırasında yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brody JP, Allen S, Schulman P, et al. Acute agranular CD4-positive natural killer cell leukemia. *Comprehensive clinicopathologic studies including virologic and in vitro culture with inducing agents*. Cancer 1995; 75:2474.
2. Facchetti F, Jones DM, Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC, Lyon 2008. p.145.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391.
4. Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:662.
5. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013; 98:239.
6. Feuillard J, Jacob MC, Valensi F, et al. Clinical and biologic features of CD4(+)CD56(+) malignancies. *Blood* 2002; 99:1556.
7. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol* 2013; 169:579.
8. Vermi W, Facchetti F, Rosati S, et al. Nodal and extranodal tumor-forming accumulation of plasmacytoid monocytes/interferon-producing cells associated with myeloid disorders. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:585.
9. Zalmai L, Viailly PJ, Biichle S, et al. Plasmacytoid dendritic cells proliferation associated with acute myeloid leukemia: phenotype profile and mutation landscape. *Haematologica* 2021; 106:3056.
10. Xiao W, Chan A, Waarts MR, et al. Plasmacytoid dendritic cell expansion defines a distinct subset of RUNX1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood* 2021; 137:1377.
11. Chaperot L, Bendriss N, Manches O, et al. Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2001; 97:3210.
12. Petrella T, Comeau MR, Maynadié M, et al. 'Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm' (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:852.
13. Hallermann C, Middel P, Griesinger F, et al. CD4+ CD56+ blastic tumor of the skin: cytogenetic observations and further evidence of an origin from plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Dermatol* 2004; 14:317.
14. Marafioti T, Paterson JC, Ballabio E, et al. Novel markers of normal and neoplastic human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2008; 111:3778.
15. Sapienza MR, Fuligni F, Agostinelli C, et al. Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- κ B pathway inhibition. *Leukemia* 2014; 28:1606.
16. Reizis B, Bunin A, Ghosh HS, et al. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu Rev Immunol* 2011; 29:163.
17. Ceribelli M, Hou ZE, Kelly PN, et al. A Druggable TCF4- and BRD4-Dependent Transcriptional Network Sustains Malignancy in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Cancer Cell* 2016; 30:764.
18. Montero J, Stephansky J, Cai T, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. *Cancer Discov* 2017; 7:156.
19. Rauh MJ, Rahman F, Good D, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation, lacking cutaneous involvement: Case series and literature review. *Leuk Res* 2012; 36:81.

20. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
21. Jegalian AG, Facchetti F, Jaffe ES. Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states. *Adv Anat Pathol* 2009; 16:392.
22. Garnache-Ottou F, Feuillard J, Ferrand C, et al. Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 145:624.
23. Assaf C, Gellrich S, Whittaker S, et al. CD56-positive haematological neoplasms of the skin: a multicentre study of the Cutaneous Lymphoma Project Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60:981.
24. Herling M, Teitell MA, Shen RR, et al. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4⁺ CD56⁺ blastic tumors of skin. *Blood* 2003; 101:5007.
25. Montes-Moreno S, Ramos-Medina R, Martínez-López A, et al. SPIB, a novel immunohistochemical marker for human blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: characterization of its expression in major hematolymphoid neoplasms. *Blood* 2013; 121:643.
26. Petrella T, Meijer CJ, Dalac S, et al. TCL1 and CLA expression in agranular CD4/CD56 hematodermic neoplasms (blastic NK-cell lymphomas) and leukemia cutis. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:307.
27. Leroux D, Mugneret F, Callanan M, et al. CD4(+), CD56(+) DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* 2002; 99:4154.
28. Emadali A, Hoghoughi N, Duley S, et al. Haploinsufficiency for NR3C1, the gene encoding the glucocorticoid receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *Blood* 2016; 127:3040.
29. Lucioni M, Novara F, Fiandrino G, et al. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. *Blood* 2011; 118:4591.
30. Oiso N, Tatsumi Y, Arao T, et al. Loss of genomic DNA copy numbers in the p18, p16, p27 and RB loci in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Eur J Dermatol* 2012; 22:393.
31. Dijkman R, van Doorn R, Szuhai K, et al. Gene-expression profiling and array-based CGH classify CD4⁺CD56⁺ hematodermic neoplasm and cutaneous myelomonocytic leukemia as distinct disease entities. *Blood* 2007; 109:1720.
32. Jardin F, Ruminy P, Parmentier F, et al. TET2 and TP53 mutations are frequently observed in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Br J Haematol* 2011; 153:413.
33. Martín-Martín L, Almeida J, Pomares H, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. *Oncotarget* 2016; 7:10174.
34. Kim MJ, Nasr A, Kabir B, et al. Pediatric Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Systematic Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39:528.
35. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761116s000lbl.pdf (Accessed on January 10, 2019).
36. Taylor J, Haddadin M, Upadhyay VA, et al. Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark. *Blood* 2019; 134:678.
37. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med* 2019; 380:1628.
38. Pemmaraju N, Konopleva M. Approval of tagraxofusp-erzs for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood Adv* 2020; 4:4020.
39. Dietrich S, Andrulis M, Hegenbart U, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia (BPDC) in elderly patients: results of a treatment algorithm employing allogeneic stem cell

- transplantation with moderately reduced conditioning intensity. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:1250.
40. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2013; 121:440.
 41. Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood* 2015; 125:3559.
 42. Heinicke T, Hütten H, Kalinski T, et al. Sustained remission of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm after unrelated allogeneic stem cell transplantation--a single center experience. *Ann Hematol* 2015; 94:283.
 43. Deotare U, Kim DD, Michelis FV, Lipton JH. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm in first complete remission: an effective therapy for a rare disease. *Leuk Lymphoma* 2016; 57:1942.
 44. Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica* 2010; 95:1873.
 45. Bétrian S, Guenounou S, Luquet I, et al. Bendamustine for relapsed blastic plasmacytoid dendritic cell leukaemia. *Hematol Oncol* 2017; 35:252.
 46. Ono K, Ise M, Ikebe D, et al. Successful treatment with biweekly CHOP for bone marrow relapse of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Rinsho Ketsueki* 2017; 58:150.
 47. Tsagarakis NJ, Kentrou NA, Papadimitriou KA, et al. Acute lymphoplasmacytoid dendritic cell (DC2) leukemia: results from the Hellenic Dendritic Cell Leukemia Study Group. *Leuk Res* 2010; 34:438.
 48. Hashikawa K, Niino D, Yasumoto S, et al. Clinicopathological features and prognostic significance of CXCL12 in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:278.
 49. Jaye DL, Geigerman CM, Herling M, et al. Expression of the plasmacytoid dendritic cell marker BDCA-2 supports a spectrum of maturation among CD4+ CD56+ hematodermic neoplasms. *Mod Pathol* 2006; 19:1555.
 50. Şekil1: GARCÍA-COLMENERO L, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Associated with Dystrophic Xanthomatosis after Chemotherapy. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 293–294'den alınmıştır.)
 51. Şekil 2: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: *Flow Cytometry, Immunohistochemistry, and Molecular Genetics for Hematologic Neoplasms*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012. Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins kaynağından alınmıştır.
 52. Şekil 3-9 : <https://www.youtube.com/watch?v=rnuLOhUGqzI>, <https://www.youtube.com/@MenariniGroup> adresinden şekillere erişilmiştir.

KISALTMALAR

ALL/LBL : Akut lenfoblastik lösemi/lenfoblastik lenfoma

AML : Akut miyeloid lösemi

BPDHN : Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm

CLA : Kutanöz lenfosit ilişkili antijeni

DFS : Hastalıksız sağkalım

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FDA : ABD Gıda ve İlaç İdaresi

HHT : Hematopoetik hücre transplantasyonunu

KML : Kronik miyeloid lösemi

KMML : Kronik miyelomonositik lösemi

LDAC : Düşük doz sitarabin

MAC : Miyeloablatif hazırlama rejimi

MDS : Miyelodisplastik neoplazi

MPDHP : Matür plazmasitoid dendritik hücre proliferasyonu

NHL : Hodgkin olmayan lenfoma

ORR : Genel yanıt oranı

PR : Parsiyel yanıt

RIC : Düşük yoğunluklu hazırlama

SPTCL : Subkütan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma

SSS : Santral sinir sistemi

TBI : Total vücut ışınlaması

TdT : Terminal deoksinükleotidil transferaz

TR : Tam remisyon